

第 2 部

各論

6 治療(3)

解熱薬

CQ6-1

熱性けいれんの再発予防のために解熱薬を使用すべきか

推奨

1. 発熱時の解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防のための使用は推奨されない(解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスはない。また、発熱による患者の苦痛や不快感を軽減し、全身状態の改善を図り、家族の不安を緩和するために解熱薬を投与することはほかの発熱性疾患と同様に行ってよい)。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「低」

解説

はじめに

発熱時解熱薬投与により熱性けいれんの発作再発予防が可能であるかの問いに対して、改訂ワーキンググループで行った検討結果を解説する。熱性けいれんの再発とは、「発熱を認めて熱性けいれんを発症し、解熱したあと一定の期間が経って別の発熱機会に熱性けいれんが発症すること」であり、同一発熱機会における熱性けいれんの反復とは異なることに留意する。

要約

システマティックレビューを行った結果、解熱薬は熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防を目的とした使用は推奨されない。また解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスもない。

一方で、発熱による患者の苦痛や不快感を軽減し、全身状態の改善を図り、家族の不安を緩和するために解熱薬を投与することはほかの発熱性疾患と同様に行いうるが、最も重要なことは熱性けいれん自体の良好な予後を家族に伝え、家族の不安を軽減することにある。

背景、この問題の優先度

発熱時解熱薬投与により熱性けいれんの再発予防が可能かどうかの結論は出ていない。また、解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれんの再発が増加するかの疑問点がある。

エビデンスの要約

発熱時の解熱薬使用による熱性けいれんの再発に関して検討したランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)は3件存在した。1件は正確な人数が把握できなかったため除外し、最終的に2件(計461人)^{1,2)}を検討した。

熱性けいれんの再発に関して、オッズ比 0.92(95%CI 0.57 to 1.48), リスク差 -0.0168(95% CI -0.101 to 0.0865)と、解熱薬使用による予防効果はなかった。2件のRCTとも解熱薬の副作用に関する言及はなかった。

パネル会議

1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

選択バイアスにおいて Strengell らの報告は割り付けの隠蔽化について記載がなくリスクの判断は困難であった²⁾。また、症例減少バイアスにおいて Strengell らの報告は 231 例中 50 例と多くの欠測例を認め欠測例のみ除外されている modified-ITT であり、van Stuijvenberg らの報告も 230 例中 23 例の欠測がみられた^{1, 2)}。介入群と比較群で欠測の例数や理由には大きな差はないが欠測例の多いことを無視できないと判断しアウトカムデータの不完全さにおいてハイリスクとした。報告バイアスにおいて Strengell らの報告も van Stuijvenberg らの報告もプロトコルの記載がなく、情報不十分のため選択的アウトカム報告におけるリスクの判断は困難であった^{1, 2)}。よって、集まった研究のバイアスのリスクは全体的に深刻とし1段階グレードダウンした。結果の非一貫性は問題なく深刻な影響はないとした。非直接性は、1つの研究が熱性けいれん再発のリスク因子をもつものに対象を限定しており、アウトカムも1年間の再発率と期間が短い結果に対する影響は小さいと考え深刻な影響はないとした。不精確さは2件の研究のみで総数 461 例の検討であり、Optimal Information Size(最適情報量)の検討では 4,368 例必要との結果であり、サンプル数が少ないため1段階グレードダウンした。出版バイアスについては、研究が2件しかなかったため、リスクの判断は困難であった。その結果、アウトカムのエビデンスの確実性は、2段階グレードダウンして「低」とした。

2 利益と害のバランスはどうか

システマティックレビューに採用できたRCTが2件のみで、特に解熱薬の副作用など害についての記載はなく、利益と害のバランスを評価するのが困難であった。ただし、解熱薬は日常診療でよく使用される薬剤であり、熱性けいれんに限らない一般的な解熱薬使用の注意事項を守れば解熱薬による害は小さいと判断した。

3 患者の価値観や好みはどうか

保護者によって高熱に対する不安、解熱薬使用についての心配など、価値観や好みには個人個人で違い、保護者の解熱薬使用の判断には多様性があると考えられる。本CQの推奨は発熱のある小児への解熱薬の使用自体を制限するものではないが、解熱薬の熱性けいれん予防効果については期待できないことを示すことで保護者の判断に有用な情報を示すことになる。

4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

解熱薬は国内で広く流通している薬価の低い薬剤であり、コストや資源への影響は低いと考えられる。再発率の低下も認められないため、熱性けいれん再発のための受診や入院の減少にもつながらない。

5 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、解熱薬による再発予防効果はなく、副作用やコストも許容できると判断され、「発熱時の解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防のための使用は推奨されない」とすることに全会一致で決定した。また、解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん誘発を心配する声も聞かれることがあるが、そのエビデンスもないことから推奨の記載において(解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスはない)と追記した。また本推奨が高熱の小児に対しての解熱薬の使用を制限する内容と誤解されないように(発熱による患者の苦痛や不快感を軽減し、全身状態の改善を図り、家族の不安を緩和するために解熱薬を投与することはほかの発熱性疾患と同様に行ってよい)との追記も行った。さらに、パブリックコメントを求めたのち、最終的なパネル会議で確認した。

① 関連する他の診療ガイドラインの記載

国内外のガイドラインに同様の CQ の記載はない。

② 治療中のモニタリングと評価

発熱時の解熱薬使用に際しては、一般の小児科医、内科医、開業医、救急医などプライマリケアを行う医師が担当することになる。使用する際の体温や使用頻度・期間などの体温コントロールが考慮される。

③ 今後の研究の可能性

今回のシステマティックレビューは 2 件の研究で 461 人の検討のみであり、さらに大人数での、解熱薬の益(熱性けいれんの再発の予防)のみでなく害(副作用や熱性けいれんの再発の増加)も含めたアウトカムについての検討が期待される。

④ 本 CQ で対象とした RCT 論文

van Stuijvenberg 1998, Strengell 2009

⑤ 資料一覧(後出)

資料 CQ 6-1-01 システマティックレビューの解説

資料 CQ 6-1-02 文献検索式とフローダイアグラム

資料 CQ 6-1-03 Risk of bias サマリー・Risk of bias グラフ

資料 CQ 6-1-04 Forest plot

資料 CQ 6-1-05 Summary of findings (SoF) テーブル

資料 CQ 6-1-06 Evidence-to-Decision テーブル

文献

- 1) van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998 ; **102** : E51.
- 2) Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures : randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; **163** : 799-804.



システマティックレビューの文献検索

Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, 医中誌で検索式を用いて2020年12月31日までの文献検索を行った。

分析の対象：次の基準を満たす患者を調査に含めた。単純型または複雑型熱性けいれんと診断され、その後の発熱機会に(アセトアミノフェンやイブプロフェンなど)で治療されている患者を調査に含めた。年齢と診断が一致し、プラセボ、無治療、またはその他の治療(抗菌薬、予防薬としての抗てんかん薬、その他の解熱薬など)を比較した報告を抽出した。

すでに抗てんかん薬を服用している患者が含まれる研究は除外した。てんかん、脳性麻痺、中枢神経系腫瘍、外傷性脳損傷に関連する発作、以前の神経学的欠損、代謝状態、または非熱性けいれんと診断された患者、以前に脳神経外科手術を受けたことがある患者も除外した。

このレビューで受け入れられた研究デザインには、対照試験、ランダム化および準ランダム化試験、および介入前後の同時対照群と評価による前向き非ランダム化研究を含めた。

遠い熱性けいれんの再発をおもな転帰として設定し、同一発熱機会における熱性けいれんの反復(多くは最初の熱性けいれんから24時間以内)に関しては、本CQには該当しないとした。

システマティックレビューの結果

検索の結果、115件の文献を特定した。ハンドサーチで追加した文献も含めてスクリーニングした結果、最終的に8件の研究を系統的レビューし、そのうちの2件の研究についてメタアナリシスを実施した。

系統的レビューした8件のうち、発熱時の解熱薬使用による熱性けいれんの再発に関する検討は以下の5件であった。

- ①Uhari らは、180人の初発熱性けいれん患者(平均1.7歳)を(プラセボもしくはアセトアミノフェン10mg/kg, 6時間おき)vs.(プラセボもしくはジアゼパム)の4群に分け2年にわたり熱性けいれん再発率をみたが有意差はなかった¹⁾。
- ②van Stuijvenberg らは、230人の熱性けいれん患者(平均1.9歳)を2群に分け、38.5℃以上の発熱時に1群：イブプロフェン5mg/kg, 6時間おき(111人)と2群：プラセボ(119人)で1年間熱性けいれん再発率を検討し、再発率(1群31人, 2群36人)に有意差を認めなかった²⁾。全般的にイブプロフェン群は0.7℃体温を下げたが再発時に限ると有効な解熱は得られなかった。
- ③van Esch らは、ランダム化試験ではないが、212人の熱性けいれん患者(10~36か月)を治療群(アセトアミノフェンもしくはイブプロフェン)とコントロール群に分け、3歳時の熱性けいれん再発率を検討したが有意差はなかった³⁾。
- ④Strengell らは、231人の初発熱性けいれん患者(平均1.7歳)を2群に分け、38℃以上の発熱時にまずジクロフェナク坐剤(117人)、プラセボ(114人)を投与し、さらに8時間後にも発熱が持続する場合1日4回まで①プラセボ、②アセトアミノフェン(15mg/kg)、③イブプロフェン(10mg/kg)を経口投与する群を割り付け、この6群について2年フォローした。この6群で熱性けいれん再発率に有意差はなかった⁴⁾。本報告では経過中40℃を超えるようなら追加でのアセトアミノフェン使用が許可されていたが、再発した患者により多く使用されており、このことはさらに解熱薬の熱性けいれん再発予防に対する無効性を支持するものである。再発した患者の平均最高体温は39.7℃、しなかった患者のそれは38.9℃と有意差があり、解熱自体が有効になされておらず、再発の有無で発熱にかかわる機構の違いが想定される。
- ⑤Fallah らは、ランダム化試験ではないが、139人の初発熱性けいれん患者(平均2.0歳)を2群に分け、発熱時に1群：解熱薬投与(86人)、2群：非投与(53人)で15~36か月間熱性けいれん再

発率を検討し、再発率(1群 34人, 2群 18人)に有意差を認めなかった⁵⁾。

これらの5件の研究において、報告①は、明確な人数が不明である、報告③、⑤は、ランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)ではないことから除外し、メタアナリシスは報告②、④の2件のRCTで行った。

メタアナリシスの結果、発熱時の解熱薬使用が熱性けいれんの再発を予防できるとするエビデンスはなかった。また、2件のRCTとも解熱薬の副作用に関する言及はなかった。

その他のシステマティックレビュー(メタアナリシス)の報告

Meremikwuらは、システマティックレビューにおいて熱性けいれん再発予防におけるアセトアミノフェンの有効性のエビデンスは乏しいと結論している⁶⁾。Rosenbloomらは上記RCTの文献^{2,3,6)}を含めてメタアナリシスとしてまとめ、解熱薬は熱性けいれん再発予防に無効であり、加えて解熱自体にも有効に働いていないと結論した⁷⁾。Hashimotoらもシステマティックレビューとメタアナリシスにおいて、発熱時の解熱薬使用が熱性けいれんの再発を予防できるとするエビデンスはなかったとしている⁸⁾。

解熱薬と同一発熱機会における熱性けいれんの反復に関して

系統的レビューされた8件のうち、同一発熱機会における解熱薬使用による熱性けいれんの反復に関する検討は以下の3件であった。

⑥Schnaidermanらは、104人の単純型熱性けいれんで入院した患者(平均1.9歳)を2群に分け(1群:4時間おきにアセトアミノフェン15~20mg/kg 53人 vs. 2群:体温37.9℃以上で使用51人)で早期(24時間以内)の反復を比較したが再発率は変わらなかった⁹⁾。2群のアセトアミノフェン投与量は1群の約半分であった。プラセボがなくエビデンスとしては弱いが高用量のアセトアミノフェンでも反復防止には無効であることを示唆した。

⑦van Eschらは、70人の熱性けいれんで入院した患者(平均2.1歳)を2群に分け(1群:6時間おきにイブプロフェン5mg/kg 34人 vs. 2群:6時間おきにアセトアミノフェン10mg/kg)で1~3日間経過観察した際、発作が反復したのは(1群2人, 2群3人)であり反復率は変わらなかった¹⁰⁾。解熱薬の違いによって、反復率は変わらないとの結果であった。

⑧Murataらは、423人の熱性けいれん患者(中央値20か月)を2群に分け、最初のけいれん後38℃以上の発熱がある場合、1群:6時間ごとにアセトアミノフェンを投与(219人)、2群:非投与(204人)でけいれん後24時間以内のけいれん反復率を検討し、投与群の反復率が(1群20人, 2群48人)低く有意差を認めた¹¹⁾。解熱薬投与群は、非投与群より24時間以内の反復率は低いとの結果であった。

報告⑥、⑦のアセトアミノフェンの投与量の違い、解熱薬の違いは、同一発熱機会における熱性けいれんの反復率に影響しないという結果であるのに対し、報告⑧のアセトアミノフェンの投与/非投与の違いは、同一発熱機会における熱性けいれんの反復率に影響し、投与すると反復率が低くなるという結果である。上記の結果より、同一発熱機会における熱性けいれんの反復に関しては、熱性けいれん後の体温がコントロールされると反復率が低くなる可能性が示唆された。ただ、上記の結果より熱性けいれんの同一発熱機会における反復予防のために解熱薬が推奨されるというわけではない。

解熱薬による熱性けいれん再発

従来から解熱薬使用後の再発熱での発作の可能性がいわれていたが、これを明確に示した文献はない。上記ランダム化比較試験やメタアナリシスにおいて解熱薬使用群に発作再発が多いとするデータはなく、解熱薬使用後の熱の再上昇による発作を憂慮する根拠は乏しい。

検索式

- PubMed 検索：2020年12月31日
 (“Seizures, Febrile/prevention and control” [Mesh] AND ((“Antipyretics/therapeutic use” [Mesh] OR “Antipyretics” [PA]) OR (“Analgesics, Non-Narcotic/therapeutic use” [Mesh] OR “Analgesics, Non-Narcotic” [PA]))) OR ((“Febrile Seizure” [TIAB] OR (“Febrile Seizures” [TIAB] OR “Febrile Convulsion” [TIAB] OR “Febrile Convulsions” [TIAB]) AND (Antipyretic*[TIAB] OR “Non-Narcotic Analgesic*” [TIAB] OR “Nonnarcotic Analgesic*” [TIAB] OR “Non-Opioid Analgesic*” [TIAB] OR “Nonopioid Analgesic*” [TIAB]) AND prevent*[TIAB])
 Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ;
 English ; Japanese
 検索結果 63件
- 医中誌 検索：2020年12月31日
 (熱性けいれん /TH and (解熱剤 /TH or 解熱鎮痛消炎剤 /TH) or (熱性けいれん /TA or 熱性痙攣 /TA) and (解熱剤 /TA or 解熱薬 /TA or 解熱鎮痛消炎剤 /TA or 解熱消炎鎮痛剤 /TA or 解熱鎮痛剤 /TA or 非オピオイド鎮痛剤 /TA or 非オピオイド鎮痛薬 /TA or 非麻薬性鎮痛剤 /TA)
 Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ;
 検索結果 136件

▶さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。

文献

- 1) Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995 ; **126** : 991-995.
- 2) van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998 ; **102** : E51.
- 3) van Esch A, Steyerberg EW, Moll HA, et al. A study of the efficacy of antipyretic drugs in the prevention of febrile seizure recurrence. *Ambulatory Child Health* 2000 ; **6** : 19-25.
- 4) Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures : randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; **163** : 799-804.
- 5) Fallah R, Karbasi SA. Recurrence of febrile seizures in yazd shahid sadoughi hospital. *Iran J Child Neurol* 2010 ; **3** : 23-30.
- 6) Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; CD003676.
- 7) Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 ; **17** : 585-588.
- 8) Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, et al. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2021 ; **180** : 987-997.
- 9) Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures : ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993 ; **152** : 747-749.
- 10) van Esch A, van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JD, Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 ; **149** : 632-637.
- 11) Murata S, Okasora K, Tanabe T, et al. Acetaminophen and febrile seizure recurrences during the same fever episode. *Pediatrics* 2018 ; **142** : e20181009.



CQ 6-1 文献検索

PICO

P：熱性けいれん患者に

I：解熱薬を使用すると

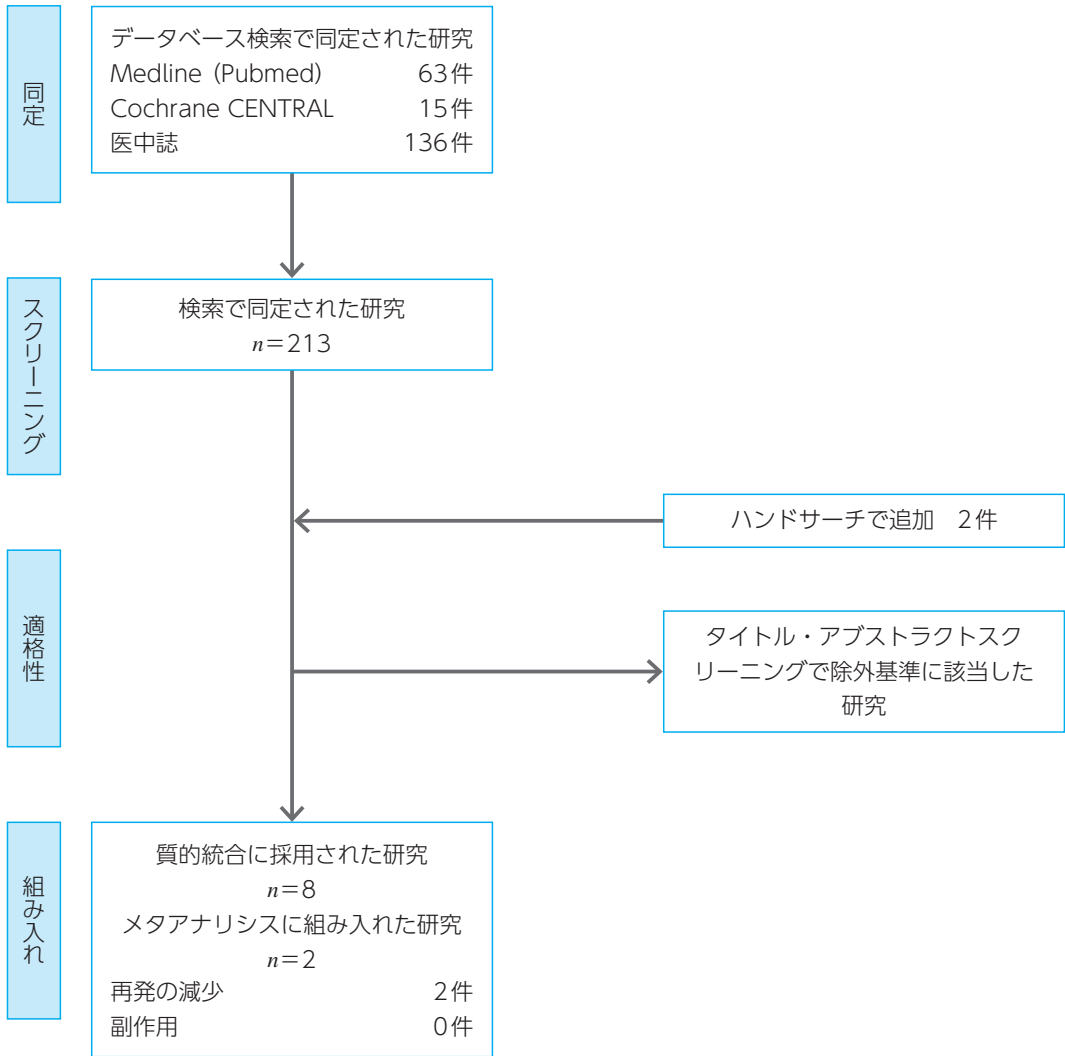
C：解熱薬不使用の場合に比べて

O：熱性けいれんの再発は減少するか
解熱薬の副作用がみられるか

検索式

- Medline (PubMed) 検索：2020 年 12 月 31 日
("Seizures, Febrile/prevention and control" [Mesh] AND ("Antipyretics/therapeutic use" [Mesh] OR "Antipyretics" [PA] OR "Analgesics, Non-Narcotic/therapeutic use" [Mesh] OR "Analgesics, Non-Narcotic" [PA])) OR (("Febrile Seizure" [TIAB] OR "Febrile Seizures" [TIAB] OR "Febrile Convulsion" [TIAB] OR "Febrile Convulsions" [TIAB]) AND (Antipyretic*[TIAB] OR "Non-Narcotic Analgesic*" [TIAB] OR "Nonnarcotic Analgesic*" [TIAB] OR "Non-Opioid Analgesic*" [TIAB] OR "Nonopioid Analgesic*" [TIAB]) AND prevent*[TIAB])
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ;
English ; Japanese
- Cochrane CENTRAL 検索：2020 年 12 月 31 日
("Febrile Seizure" : ti OR "Febrile Seizures" : ti OR "Febrile Convulsion" : ti OR "Febrile Convulsions" : ti) AND (Antipyretic* : ti,ab,kw OR "Non-Narcotic Analgesic*" : ti,ab,kw OR "Nonnarcotic Analgesic*" : ti,ab,kw OR "Non-Opioid Analgesic*" : ti,ab,kw OR "Nonopioid Analgesic*" : ti,ab,kw) AND (prevent* : ti,ab,kw)
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ;
- 医中誌検索：2020 年 12 月 31 日
(熱性けいれん /TH and (解熱剤 /TH or 解熱鎮痛消炎剤 /TH)) or ((熱性けいれん /TA or 熱性痙攣 /TA) and (解熱剤 /TA or 解熱薬 /TA or 解熱鎮痛消炎剤 /TA or 解熱消炎鎮痛剤 /TA or 解熱鎮痛剤 /TA or 非オピオイド鎮痛剤 /TA or 非オピオイド鎮痛薬 /TA or 非麻薬性鎮痛剤 /TA))
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ;

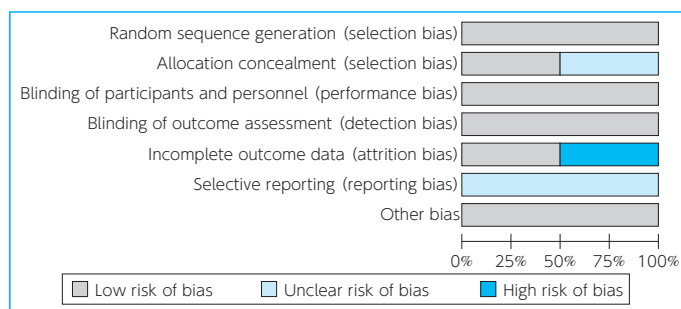
CQ 6-1 文献検索フローダイアグラム



再発の減少

Random sequence generation (selection bias)：ランダム割り付け順番の生成(選択バイアス)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Strengell 2009	+	?	+	+	+	?	+
van Stuijvenberg 1998	+	+	+	+	+	?	+



Allocation concealment(selection bias)：割り付けの隠蔽化(選択バイアス)Strengell 2009 の報告は割り付けの隠蔽化について記載がなかったため unclear とした。

Blinding of participants and personnel(performance bias)：研究参加者と治療提供者のマスクング(施行バイアス)

Blinding of outcome assessment(detection bias)：アウトカム評価者のマスクング(検出バイアス)

Incomplete outcome data(attrition bias)：不完全なアウトカムデータ(症例減少バイアス)Strengell 2009 の報告が 231 例中 50 例の欠測例を認め欠測例のみ除外されている modified-ITT であるため high risk とした。

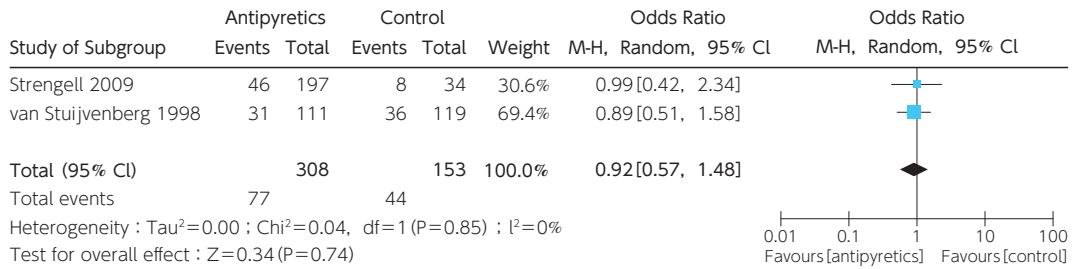
Selective reporting(reporting bias)：選択されたアウトカムの報告(報告バイアス)Strengell 2009 の報告, van Stuijvenberg 1998 の報告とも protocol の記載がなく情報不十分のため unclear とした。

Other bias：その他のバイアス



資料 CQ 6-1-04 Forest plot

アウトカム 6-1-1 : 再発の減少



アウトカム 6-1-2 : 解熱薬の副作用

一次研究なし

資料 CQ 6-1-05 Summary of findings (SoF) テーブル

患者：熱性けいれん
 介入：解熱薬
 比較：解熱薬不使用

アウトカム	期待される絶対効果* (95% 信頼区間)		相対効果： オッズ比 OR (95% 信頼区間)	患者数 (研究数)	エビデンスの質 (GRADE)	コメント
	解熱薬不使用 のリスク	解熱薬の リスク				
再発の予防	288 (1,000 人中)	271 (1,000 人中) (187 to 374)	OR 0.92 (0.57 to 1.48)	461 (2 RCTs)	⊕⊕○○ 低 ^{a, b}	
副作用	0 (1,000 人中)	0 (1,000 人中) (0 to 0)	測定不能	(0 RCTs)	—	報告なし
*：介入群のリスク(およびその 95% 信頼区間)は、コントロール群におけるリスクと介入による効果(およびその 95% 信頼区間)に基づいて推定した。						
GRADE ワーキンググループによるエビデンスの質のグレード 高：効果推定値の確信性が高く、真の効果は効果推定値の近くにある。 中：効果推定値の確信性が中程度である効果推定値は真の効果に近いと思われるが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性がある。 低：効果推定値の確信性には限界がある。効果推定値は真の効果に近いが、今後の研究によって効果推定値が変わる可能性が非常に高い。 非常に低：効果推定値の確信性は非常に低い。真の効果は効果推定値と異なる可能性が高い。						
a：不精確さのために 1 段階グレードダウンした：2 件の研究で患者が 461 人のため b：アウトカムのために 1 段階グレードダウンした：1 件の研究で 50 例の欠測例を認め modified-ITT であるため						



資料 CQ 6-1-06 Evidence-to-Decision テーブル

推奨判断基準の評価テーブル

集団：熱性けいれん																			
介入：解熱薬																			
問題	基準	判定	リサーチエビデンス	追加事項															
問題	その問題は優先順位が高いですか？ より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそろしいえ <input checked="" type="radio"/> おそろくはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	発熱時の解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防のための使用は推奨されない(解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスはない)																
望ましい効果	予想される望ましい効果はどれくらいですか？	<input type="radio"/> ささいな <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 大きい <hr/> <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	関心のある主要アウトカムの相対的な重要性や価値 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Relative importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再発の予防</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕○○ MODERATE</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>CRITICAL</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)	再発の予防	CRITICAL	⊕⊕○○ MODERATE	副作用	CRITICAL								
Outcome	Relative importance	Certainty of the evidence (GRADE)																	
再発の予防	CRITICAL	⊕⊕○○ MODERATE																	
副作用	CRITICAL																		
望ましくない効果	予想される望ましくない効果はどれくらいですか？	<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中程度 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> ささいな <hr/> <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない	Summary of findings <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>解熱薬 不使用</th> <th>解熱薬 使用</th> <th>Difference (95% CI)</th> <th>Relative effect (OR) (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>再発の予防</td> <td>28.8%</td> <td>27.1% (18.7 to 37.4)</td> <td>1.68% less (10.1 less to 8.65 more)</td> <td>OR 0.92 (0.57 to 1.48)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	解熱薬 不使用	解熱薬 使用	Difference (95% CI)	Relative effect (OR) (95% CI)	再発の予防	28.8%	27.1% (18.7 to 37.4)	1.68% less (10.1 less to 8.65 more)	OR 0.92 (0.57 to 1.48)	副作用					
Outcome	解熱薬 不使用	解熱薬 使用	Difference (95% CI)	Relative effect (OR) (95% CI)															
再発の予防	28.8%	27.1% (18.7 to 37.4)	1.68% less (10.1 less to 8.65 more)	OR 0.92 (0.57 to 1.48)															
副作用																			
エビデンスの確実性	全体的なエビデンスの確実性はどれですか？	<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input type="radio"/> 研究がない	要約：発熱時の解熱薬使用による熱性けいれんの再発に関する検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) は 2 件 (計 461 人) であった。熱性けいれんの再発に関して、オッズ比 0.92 (95% 信頼区間 0.57 to 1.48)、リスク差 -0.0168 (95% 信頼区間 -0.101 to 0.0865) と、解熱薬使用による予防効果はなかった。2 件の RCT とも解熱薬の副作用に関する言及はなかった。																
価値	主要なアウトカムにどれだけの人が価値をおくか、大きな不確実性や多様性がありますか？	<input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がある <input checked="" type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がある <input type="radio"/> たぶん重要な不確実性や多様性がない <input type="radio"/> 重要な不確実性や多様性がない																	
効果のバランス	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と対照のどちらで優れますか？	<input type="radio"/> 対照のほうが優れる <input type="radio"/> たぶん対照のほうが優れる <input checked="" type="radio"/> 介入と対照のどちらも優れていない <input type="radio"/> たぶん介入のほうが優れる <input type="radio"/> 介入のほうが優れる <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない																	
コストとリソース	必要とされるリソースやコストはどれくらい大きいですか？	<input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中程度のコスト <input type="radio"/> 無視できる程度 <input type="radio"/> 中程度の節約 <input type="radio"/> 大きな節約 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない																	
受け入れ	その選択肢は主要なステークホルダーに受け入れられますか？	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない																	
実現可能性	その選択肢をとることは現実的に可能ですか？	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない <input type="radio"/> わからない																	

推奨の結論テーブル

推奨のタイプ	介入をしないことを強く推奨する	条件付きで介入をしないことを推奨する	条件付きで介入も対照も推奨する	条件付きで介入することを推奨する	介入をすることを強く推奨する
判定欄	○	●	○	○	○
推奨文案	発熱時の解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防のための使用は推奨されない(解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスはない) 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「中」				
理由	<p>疑問 (CQ) : 熱性けいれんの予防のために解熱薬を使用すべきか？</p> <p>患者 (P) : 熱性けいれん</p> <p>介入 (I) : 解熱薬の使用</p> <p>対照 (C) : 解熱薬不使用</p> <p>アウトカム (O) : 熱性けいれんの再発は減少するか. 副作用はあるか.</p> <p>エビデンスの要約 :</p> <p>発熱時の解熱薬使用による熱性けいれんの再発に関して検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) は 2 件 (計 461 人) であった. 熱性けいれんの再発に関して, オッズ比 0.92 (95%CI 0.57 to 1.48), リスク差 -0.0168 (95%CI -0.101 to 0.0865) で解熱薬使用による予防効果はなかった. 2 件の RCT とも解熱薬の副作用に関する言及はなかった.</p> <p>エビデンスの確実性 :</p> <p>選択バイアスにおいて割り付けの隠蔽化について記載がない報告がありリスクの判断は困難であった. また, 症例減少バイアスにおいて 1 つの報告は多くの欠測例を認め欠測例のみ除外されている modified-ITT であり, もう 1 つの報告も欠測がみられた. 介入群と比較群で欠測の例数や理由には大きな差はないが欠測例の多いことを無視できないと判断しアウトカムデータの不完全さにおいてハイリスクとした. 報告バイアスにおいて 2 つの報告はプロトコルの記載がなく, 情報不十分のため選択的アウトカム報告におけるリスクの判断は困難であった. よって, 集まった研究のバイアスのリスクは全体的に深刻とし 1 段階グレードダウンした. 結果の非一貫性は問題なく深刻な影響はないとした. 非直接性は, 1 つの研究が熱性けいれん再発のリスク因子をもつものに対象を限定しており, アウトカムも 1 年間の再発率と期間が短い結果に対する影響は小さいと考え深刻な影響はないとした. 不精確さは 2 件の研究のみで総数 461 例の検討であり, サンプル数が少ないため 1 段階グレードダウンした. 出版バイアスについては, 研究が 2 件しかなかったため, リスクの判断は困難であった. その結果, アウトカムのエビデンスの確実性は, 2 段階グレードダウンして「低」とした.</p> <p>利益と害, 負担, コストの判定 :</p> <p>RCT が 2 件しかなかったため, 効果推定値の確実性が低く, 利益と害のバランスを考えるのが困難ではあるが, 害は小さいと考える.</p> <p>推奨 :</p> <p>発熱時の解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防のための使用は推奨されない(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)</p> <p>付加的な考慮事項 :</p>				
サブグループの検討事項	解熱薬の違いによる RCT は Strengell 2009 の 1 件であった. 初発熱性けいれん患者を 2 群に分け, 38℃以上の発熱時にジクロフェナク坐剤, プラセボを投与し, さらに 8 時間後にも発熱が持続する場合 1 日 4 回まで①プラセボ②アセトアミノフェン③イブプロフェンを経口投与する群を割り付け, この 6 群について 2 年フォローしたが, 熱性けいれん再発率は有意差がなかった.				
実施上の考慮事項					
モニタリングと評価	発熱時の解熱薬使用に際しては, 使用する際の体温や使用頻度・期間などの体温コントロールが考慮される.				
研究の可能性	2 件の研究で 461 人の検討であり, さらに大人数での, 解熱薬の益(熱性けいれんの再発の予防)のみでなく害(副作用や熱性けいれんの再発の増加)も含めたアウトカムについての検討が期待される.				